

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-178765

(43)Date of publication of application : 20.07.1993

(51)Int.Cl.

A61K 47/40
A61K 9/14
A61K 31/335
A61K 31/38
A61K 45/08
A61K 45/08
A61K 45/08
A61K 45/08
A61K 45/08
A61K 45/08
A61K 47/10

(21)Application number : 04-159246

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 18.06.1992

(72)Inventor : UDA YOSHIKI
NISHIDA YOKO
OGAWA TAIRYO

(30)Priority

Priority number : 40315050
40323048

Priority date : 21.06.1991
10.09.1991

Priority country : JP
JP

(54) SPARINGLY WATER-SOLUBLE MEDICINAL COMPOSITION IMPROVED IN SOLUBILITY

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a pharmaceutical for injection, containing a sparingly water-soluble medicine, cyclodextrin and a prescribed amount of a water-soluble organic solvent and excellent in water solubility and stability with low toxicity.

CONSTITUTION: The objective composition comprises (A) a sparingly water-soluble medicine selected from an antiinflammatory agent, an analgesic agent, a tranquilizer, a sedative, an antitumor agent, antifungal agent, antibiotic substance, an antihyperlipemic agent and a fumagillol derivative, (B) cyclodextrin such as dihydroxypropyl- β -cyclodextrin or maltosyl- β -cyclodextrin [used in an amount of 1.2-2.5 times expressed in terms of molar ratio based on the ingredient (A)] and (C) 0.1-10wt.%, preferably 0.1-3wt.% water-soluble organic solvent such as ethanol.

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-178765

(43)公開日 平成5年(1993)7月20日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 61 K 47/40	G	7329-4C		
9/14	L	7329-4C		
	M	7329-4C		
	E	7329-4C		
31/335		7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数10(全 9 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-159246

(22)出願日 平成4年(1992)6月18日

(31)優先権主張番号 特願平3-150507

(32)優先日 平3(1991)6月21日

(33)優先権主張国 日本(JP)

(31)優先権主張番号 特願平3-230489

(32)優先日 平3(1991)9月10日

(33)優先権主張国 日本(JP)

(71)出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72)発明者 宇田 良明

兵庫県宝塚市仁川団地3番2-501号

(72)発明者 西田 陽子

大阪府茨木市中津町3番14号

(72)発明者 小川 泰亮

京都府乙訓郡大山崎町字大山崎小字谷田77
番地の42

(74)代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

(54)【発明の名称】 溶解性が向上した難水溶性薬物組成物

(57)【要約】

【目的】 難水溶性薬物の水溶性を高める。

【構成】 難水溶性薬物、シクロデキストリンおよび

0.1～10重量%の水溶性有機溶媒を含有する医薬用
組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 難水溶性薬物、シクロデキストリンおよび0.1～10重量%の水溶性有機溶媒を含有する医薬用組成物。

【請求項2】 粉末である請求項1記載の組成物。

【請求項3】 水溶性有機溶媒の量が0.1～3重量%である請求項1記載の組成物。

【請求項4】 難水溶性薬物が抗炎症剤、鎮痛剤、精神安定剤、鎮静剤、抗腫瘍剤、抗真菌剤、抗生物質および抗高脂血症剤から選ばれる請求項1記載の組成物。

【請求項5】 水溶性有機溶媒に溶解させた難水溶性薬物とシクロデキストリンとの複合体あるいはそれを含有する請求項1記載の組成物。

【請求項6】 難水溶性薬物がフマギロール誘導体である請求項1記載の組成物。

【請求項7】 シクロデキストリンがジヒドロキシプロピルーβ-シクロデキストリンまたはマルトシルーβ-シクロデキストリンである請求項1記載の組成物。

【請求項8】 注射剤である請求項2記載の組成物。

【請求項9】 フマギロール誘導体、水溶性有機溶媒、シクロデキストリンおよび水の混合物またはその乾燥品である請求項1記載の組成物。

【請求項10】 難水溶性薬物の水溶性有機溶媒溶液とシクロデキストリンおよび水とを混合することを特徴とする難水溶性薬物とシクロデキストリンとの複合体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、シクロデキストリン組成物およびその製造方法に関する。より詳しくは、本発明においては、水溶性有機溶媒に溶解させた難水溶性薬物とシクロデキストリンとの複合体を形成し、難水溶性薬物の溶解性および安定性を高める。この複合体は医薬用組成物、特に注射用製剤に有用である。

【0002】

【従来の技術】 難水溶性薬物のシクロデキストリンへの複合体または包接体を形成する従来の方法としては、薬物とシクロデキストリンの飽和水溶液を冷却し、複合体を沈澱させる方法、薬物とシクロデキストリンの水溶液を凍結乾燥する方法【エム・クロズミ (M. Kurozum i) ら、Chem. Pharm. Bull.、23、1421(1975)】、混合粉砕法【ワイ・ナカイ (Y. Nakai) ら、Chem. Pharm. Bull.、26、2419(1978)】などがある。しかし、これらの方法で得られる難水溶性薬物とシクロデキストリンとの複合体の溶解性はそれほど高いものではなく、注射剤に適用するには溶解性が不十分である。またときとして、薬物の安定性がかえってわるくなる場合がある。

【0003】

【問題を解決しようとする課題】 難水溶性薬物の溶解性

をより高め、さらには安定性をも向上させることによって、注射用製剤に適用可能な組成物を開発することにある。

【0004】

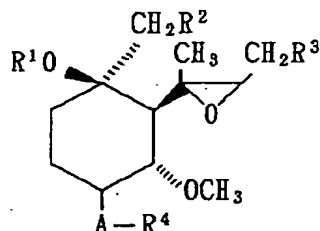
【問題を解決するための手段】 このような事情に鑑み、本発明者らは難水溶性薬物の水に対する溶解性を上げるために鋭意研究を行った。その結果、難水溶性の薬物を水溶性有機溶媒に溶解し、一方、シクロデキストリンを水に溶解して、この水溶性有機溶媒の溶液にシクロデキストリン水溶液を徐々に添加すると、時として水溶液添加中に一度は白濁するが、なおも水溶液を添加すると澄明な溶液となることが判明した。この液から水溶性有機溶媒および水を気化させ留去することによって粉末状の組成物を得ることができる。この得られた組成物は多くの場合、シクロデキストリンとの包接体を形成している。この組成物の水に対する溶解度は非常に高く、従来の技術で得られる組成物と比較すると3～50倍も高いこと、また溶解速度も速いこと、さらに、特定のシクロデキストリンを選択すると不安定な薬物を安定化できることを見だしこの発明を完成した。

【0005】 すなわち、本発明は、難水溶性薬物、シクロデキストリンおよび水溶性有機溶媒からなる医薬用組成物を提供するものである。本発明の組成物は、難水溶性薬物、シクロデキストリンおよび0.1～10重量%、好ましくは0.1～3重量%の水溶性有機溶媒からなる粉末状の医薬用組成物の形態であってもよい。さらに、本発明は、難水溶性薬物を水溶性有機溶媒に溶解し、これをシクロデキストリンの水溶液と混合し、所望により水溶性有機溶媒および水を留去することを特徴とする、難水溶性薬物とシクロデキストリンの粉末状複合体の製造方法を提供する。本発明の医薬用組成物または複合体は、注射用製剤に適用することができる。

【0006】 本発明で用いる難水溶性薬物とは水または緩衝液に対する溶解度が1% (w/v) 以下の薬物を意味し、それらの一般に製剤化に用いられる塩でもよい。また、水溶性有機溶媒には1% (w/v) 以上の溶解度をもつことが望ましい。例えば、抗炎症剤、鎮痛剤、精神安定剤、鎮静剤、抗腫瘍剤、抗真菌剤、抗生物質、抗高脂血症剤等が挙げられる。抗腫瘍剤としては血管新生抑制作用を有するフマギロール誘導体が発明の適用には適当である。フマギロール誘導体としては一般式

【0007】

【化1】



(I)

【0008】[式中、 R^1 は水素を、 R^2 はハロゲン、 $N(O)mR^5R^6$ 、 $N^+R^5R^6R^7 \cdot X^-$ 、 $S(O)nR^5$ または $S^+R^5R^6 \cdot X^-$ (式中、 R^5 、 R^6 および R^7 はそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基もしくは複素環基を、 X^- はカウンターアニオンを、 m は0または1を、 n は0ないし2の整数を示す。また R^5 と R^6 とは隣接する窒素原子もしくは硫黄原子と共に縮環していてもよい含窒素または含硫黄異項環を形成していてもよく、これらの縮環していてもよい含窒素または含硫黄異項環は置換基を有していてもよい。)を示すか、または R^1 と R^2 とで結合手を示し、 R^3 は2-メチル-1-プロペニル基またはイソブチル基を示し、 A はOまたは NR^8 (式中、 R^8 は水素または置換基を有していてもよい低級アルキルもしくはアリール基を示す。)を示し、 R^4 は水素、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアシル基を示す。]で表されるフマギリン誘導体またはその塩等がある。

【0009】上記一般式(I)中、 R^2 で示されるハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。また R^1 と R^2 とで結合手を示すときはエポキシ環を形成する。

【0010】 R^5 、 R^6 または R^7 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基の炭化水素基としては、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1~6のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルなど)、炭素数2~6のアルケニル基(例、ビニル、アリル、2-ブテニル、メチルアリル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニルなど)、炭素数2~6のアルキニル基(例、エチニル、プロ

【0011】 R^5 、 R^6 または R^7 で示される置換基を有していてもよい複素環基の複素環基としては、ヘテロ原子(例、窒素、酸素、硫黄など)を1~4個含む5または6員複素環基(例、2-フリル、2-チエニル、4-チアゾリル、4-イミダゾリル、4-ピリジル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、テトラゾリルなど)などが挙げられる。該複素環基は、炭素原子の他に1~3個のヘテロ原子(例、窒素、酸素、硫黄など)を含んでいてもよい5または6員環(例、ベンゼン、ピリジン、シ

クロヘキサンなど)と縮合して2環性縮合環基(例、8-キノリル、8-プリーニルなど)などを形成していてもよい。

【0012】 R^5 と R^6 とが隣接する窒素原子と共に形成していてもよい含窒素異項環としては、窒素原子の他に1~3個のヘテロ原子(例、窒素、酸素、硫黄など)を含んでいてもよい4~7員環の含窒素異項環(例、ピロリジン-1-イル、ピペラジノ、モルホリノ、ピペラジン-1-イルなど)などが挙げられる。 R^5 と R^6 とが隣接する硫黄原子と共に形成していてもよい含硫黄異項環としては、硫黄原子の他に1~3個のヘテロ原子(例、窒素、酸素、硫黄など)を含んでいてもよい4~7員環の含硫黄異項環(例、テトラヒドロチオフェン-1-イル、1,4-チオキサラン-1-イルなど)などが挙げられる。

【0013】 R^5 と R^6 とが隣接する窒素原子または硫黄原子と共に形成していてもよい含窒素または含硫黄異項環は5または6員環(例、ベンゼン、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、シクロヘキサンなど)と縮環(縮合)して2環性縮合環基(例、イソインドリン-2-イル、2-イソキノリル、1,3-ジヒドロベンゾ[c]チオフェン-2-イル、2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-1-イル、3,4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾピラン-2-イル、3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-1-イル、1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾチエピン-3-イル、1,3-ジヒドロチエノ[3,4-c]ピリジン-2-イル、5,7-ジヒドロチエノ[3,4-b]ピラジン-6-イル、5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン-6-イルなど)などを形成していてもよい。

【0014】 R^8 で示される置換基を有していてもよい低級アルキル基の低級アルキル基としては、炭素数1~6のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルなど)などが挙げられる。 R^8 で示される置換基を有していてもよいアリール基のアリール基としては、炭素数6~10のアリール基(例、フェニル、ナフチルなど)などが挙げられる。

【0015】 R^4 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基としては、上記した R^5 、 R^6 および R^7 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基で詳記したもの等が挙げられる。なお、 R^4 で表される炭化水素基がアルケニル基のときは無置換ものが好ましい。 R^4 で示される置換基を有していてもよいアシル基としては、置換基を有していてもよいカルボン酸アシル、スルホン酸アシル、カルバモイル、チオカルバモイル、スルファモイルなどの酸の残基(該当する酸より導かれるアシル基)などが挙げられ、例えば、それぞれ置換基を有していてもよいアルカノイル、アロイル、複素環カルボニル、カルバモイル、チオカルバモイル、アリールスルホ

ニル、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニルなどが挙げられる。

【0016】上記した置換基を有していてもよいアルカノイル基のアルカノイル基としては、炭素数1～6のアルカノイル基(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)などが挙げられる。置換基を有していてもよいアロイル基のアロイル基としては、炭素数7～11のアロイル基(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)などが挙げられる。置換基を有していてもよい複素環カルボニル基における複素環カルボニル基としては、ヘテロ原子(例、窒素、酸素、硫黄など)を1～4個含む5または6員複素環カルボニル基(例、2-フロイル、2-テノイル、ニコチニル、イソニコチニルなど)などが挙げられる。置換基を有していてもよいアリールスルホニル基のアリールスルホニル基としては、炭素数6～10のアリールスルホニル基(例、ベンゼンスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなど)などが挙げられる。

【0017】置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基のアルキルスルホニル基としては、炭素数1～6のアルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど)などが挙げられる。置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基のアルコキシカルボニル基としては、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルなど)などが挙げられる。置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基のアリールオキシカルボニル基としては、炭素数7～11のアリールオキシカルボニル基(例、フェノキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど)などが挙げられる。

【0018】 R^5 、 R^6 または R^7 で示されるそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基または複素環基、 R^5 と R^6 とが隣接する窒素原子または硫黄原子と共に形成していてもよい縮環していてもよい含窒素または含硫黄異項環基、 R^8 で示されるそれぞれ置換基を有していてもよい低級アルキル基またはアリール基、および R^4 で示されるそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアシル基(アルカノイル基、アロイル基、複素環カルボニル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、アリールスルホニル基、アルキルスルホニル基、スルファモイル基、アルコキシカルボニル基、またはアリールオキシカルボニル基)は可能な位置に1～3個の置換基を有していてもよい。

【0019】該置換基としては、例えばC1-6アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルなど)、C2-6アルケニル基(例、ビニ

ル、アリル、2-ブテニル、メチルアリル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニルなど)、C2-6アルキニル基(例、エチニル、プロパルギル、2-ブチン-1-イル、3-ブチン-2-イル、1-ペンチン-3-イル、3-ペンチン-1-イル、4-ペンチン-2-イル、3-ヘキシン-1-イルなど)、C3-6シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、C3-6シクロアルケニル基(例、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニルなど)、C6-10アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)、アミノ、モノC1-6アルキルアミノ基(例、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノなど)、ジC1-6アルキルアミノ基(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、アジド、ニトロ、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ヒドロキシル、C1-4アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシなど)、C6-10アリールオキシ基(例、フェニノキシ、ナフチルオキシなど)、C1-6アルキルチオ基(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオなど)、C6-10アリールチオ基(例、フェニルチオ、ナフチルチオなど)、シアノ、カルバモイル基、カルボキシ基、C1-4アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、C7-11アリールオキシカルボニル基(例、フェノキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど)、カルボキシ-C1-4アルコキシ基(例、カルボキシメトキシ、2-カルボキシエトキシなど)、C1-6アルカノイル基(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)、C7-11アロイル基(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、C6-10アリールスルホニル基(例、ベンゼンスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなど)、C1-6アルキルスルフィニル基(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど)、C6-10アリールスルフィニル基(例、ベンゼンスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニルなど)、C1-6アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど)、ヘテロ原子(例、窒素、酸素、硫黄など)を1～4個含む5または6員複素環基(例、2-フロイル、2-テノイル、ニコチニル、イソニコチニルなど)、ヘテロ原子(例、窒素、酸素、硫黄など)を1～4個含む5または6員複素環カルボニル基(例、2-フロイル、2-テノイル、ニコチニル、イソニコチニルなど)、ヘテロ原子(例、窒素、酸素、硫黄など)を1～4個含む5または6員複素環チオ基(例、4-ピリジルチオ、2-ピリミジルチオ、1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオ、1-メチル-5-テトラゾリルチオなど)などが挙げら

れ、さらに複素環チオ基はベンゼン環が縮合して2環性縮合環チオ基(例、2-ベンゾチアゾリルチオ、8-キノリルチオなど)を形成していてもよい。また、 R^4 がそれぞれジ置換のカルバモイル基、チオカルバモイル基、もしくはスルファモイル基を示す場合、カルバモイル基、チオカルバモイル基、もしくはスルファモイル基はその窒素原子とともに含窒素異項環[例、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、モルフォリノ、ピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-フェニルピペラジン-1-イルなどのような、窒素原子の他に1~3個のヘテロ原子(例、窒素、酸素、硫黄など)を含んでいてもよい4~7員環含窒素異項環など]を形成していてもよい。

【0020】また、 R^5 、 R^6 または R^7 で示されるそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基または複素環基における置換基、 R^5 と R^6 とが隣接する窒素原子または硫黄原子と共に形成していてもよい縮環していてもよい含窒素または含硫黄異項環基における置換基、 R^8 で示されるそれぞれ置換基を有していてもよい低級アルキル基またはアリール基における置換基、および R^4 で示されるそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基およびアシル基(例、アルカノイル基、アロイル基、複素環カルボニル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、アリールスルホニル基、アルキルスルホニル基、スルファモイル基、アルコキシカルボニル基またはアリールオキシカルボニル基)における置換基は、さらに置換可能な位置に1~3個置換基を有していてもよい。

【0021】該置換基としては上述したときC1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、C3-6シクロアルキル基、C3-6シクロアルケニル基、C6-10アリール基、アミノ基、モノC1-6アルキルアミノ基、ジC1-6アルキルアミノ基、アジド基、ニトロ基、

----- は α 結合を、 は β 結合を、

【0025】場合を表す。化合物(1)が分子内に酸性置換基(例、カルボキシルなど)あるいは塩基性置換基(例、アミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、含窒素異項環基など)を有する場合には、生理学的に受容される塩として用いることもできる。生理学的に受容される塩としては、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが用いられる。これらの塩類を生成せしめる無機塩基としてはアルカリ金属(例、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属(例、カルシウム、マグネシウムなど)などが、有機塩基としては例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、ジシクロヘキシルアミンなどが、無機酸としては例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが、有機酸としては例えばギ酸、酢酸、トリ

ハロゲン、ヒドロキシル基、C1-4アルコキシ基、C6-10アリールオキシ基、C1-6アルキルチオ基、C6-10アリールチオ基、シアノ基、カルバモイル基、カルボキシル基、C1-4アルコキシカルボニル基、C7-11アリールオキシカルボニル基、カルボキシC1-4アルコキシ基、C1-6アルカノイル基、C7-11アロイル基、C6-10アリールスルホニル基、C1-6アルキルスルフィニル基、C6-10アリールスルフィニル基、C1-6アルキルスルホニル基、5または6員複素環基、5または6員複素環カルボニル基、5または6員複素環チオ基等が用いられる。

【0022】 X^- で示されるカウンターアニオンとしては、例えばハロゲンイオン(例、ヨードイオン、ブロムイオン、クロルイオンなど)、硫黄イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、過塩素酸イオン、テトラフルオロボレートイオン、メタンスルフェートイオン、p-トリルスルフェートイオン、ベンゼンスルフェートイオン、水酸イオン、有機酸のカルボキシレートイオン(例、オキサレートイオン、マレエートイオン、フマレートイオン、サクシネートイオン、シトレートイオン、ラクテートイオン、トリフルオロアセテートイオン、ラクトビオネートイオン、アセテートイオン、プロピオネートイオン、タータレートイオン、エチルサクシネートイオンなど)などが挙げられる。

【0023】化合物(1)は分子内に不斉中心をもち光学活性を有するが、その絶対構造は原料のフマガロールに基づくものであり、特に明示の場合はフマガロールの絶対構造と一致するものを意味する。シクロヘキサン環上の置換基の結合様式は、

【0024】

【化2】

—— は α 結合でも β 結合でもよい

フルオロ酢酸、シュウ酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などが、塩酸性または酸性アミノ酸としては例えばアルギニン、リジン、オルニチン、アスパラギン酸、グルタミン酸などが用いられる。これらの塩のうち塩基との塩(すなわち無機塩基との塩、有機塩基との塩、塩基性アミノ酸との塩)は化合物(1)の置換基中のカルボキシル基と、また酸との塩(すなわち無機酸との塩、有機酸との塩、酸性アミノ酸との塩)は化合物(1)の置換基中のアミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、含窒素異項環基などと形成しうる塩を意味する。

【0026】また、化合物(1)が分子内にジ低級アルキルアミノ基、含窒素異項環基もしくは含窒素芳香族複素環基などを有する場合にはこれらの基中の窒素原子がさらにアルキル化されて4級アンモニオ基(例、トリメチルアンモニオ、N-メチルピリジニル、N-メチルピロ

リジン-1-イリウムなど)を形成していてもよく、カウンターアニオンとしては前記の X^- で示したカウンターアニオンと同様のカウンターアニオンが挙げられる。化合物(I)においては、 R^1 と R^2 とで結合手を示すか、 R^1 が水素で R^2 が $N(O)mR^5R^6$ 、 $N^+R^5R^6R^7 \cdot X^-$ 、 $S(O)nR^5$ または $S^+R^5R^6 \cdot X^-$ であることが好ましく、とりわけ $S^+R^5R^6 \cdot X^-$ で R^5 および R^6 が炭化水素基であり、 X^- がハロゲンである化合物が好ましい。AとしてOまたはNHが好ましく、 R^3 として2-メチル-1-プロペニルが好ましく、 R^4 として置換基を有するカルバモイルまたはウレイドが好ましい。

【0027】一般式(I)で表される化合物またはその塩は、微生物の生産するフマギリン(fumagillin)の加水分解産物フマギロール(fumagillol)〔ターベル、ディー・エス(Tarbell, D. S.)ら、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティ(J. Am. Chem. Soc.)83、3096(1961)〕を出発物質として用いることによって製造できる。その製造法、物理化学的および生物学的性質は、欧州特許出願第359,036号、欧州特許出願第357,061号、欧州特許出願第354,787号などに詳細に記載されている。この様な化合物(I)の好ましいものとしては、特に、6-O-(N-クロロアセチルカルバモイル)フマギロール、6- α -(N'-クロロアセチルウレイド)-6-デソキシフマギロール、4-(N-クロロアセチルカルバモイルオキ

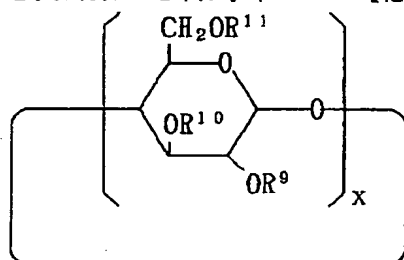
シ)-2-(1,2-エポキシ-1,5-メチル-4-ヘキセニル)-1-(1,3-ジヒドベンゾ(C)チオフェン-2-イリオ)-3-メトキシシクロヘキサノールクロリド等が挙げられる。

【0028】精神安定剤としては、ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム等が挙げられる。抗真菌剤としては、グリセオフルビン、ランカシジン類〔J. Antibiotics, 38, 877-885(1985)〕、フルクナゾール等が挙げられる。抗生物質としては、セフトラムヘキセチルなどが挙げられる。抗高脂血症剤としては、クロフィブレート、AL-294〔Chem. Pharm. Bull., 38, 2792-2796(1990)〕などが挙げられる。難水溶性薬物のその他の例としては、ピロキシカム、ダイアセリン、ジルチアゼム、メゲストロール酢酸、ニフェジピン、ニセログリン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ジクロフェナック、イブプロフェン、プロスタグランジン類などが挙げられる。

【0029】本発明で用いるシクロデキストリンとは6~12個のグルコース単位からなる環状オリゴ糖およびそのグルコースの2,3,6位の水酸基の一部あるいはすべてを他の官能基を置換した化合物をいう。該シクロデキストリン(以下CyDと略記することもある)の例としては、一般式

【0030】

【化3】



(II)

【0031】〔式中、 x は6~12を満足する整数を、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は個々の繰り返し単位中で同一または異なって、それぞれ水素、アルキル基、モノヒドロキシアシル基、ジヒドロキシアシル基、カルボキシアシル基あるいは糖残基を示す。〕で表される化合物が挙げられ、より具体的には α -CyD($x=6$)、 β -CyD($x=7$)、 γ -CyD($x=8$)、 δ -CyD($x=9$)等およびこれらの水酸基のエーテル誘導体である。

【0032】 $R^9 \sim R^{11}$ で示されるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル等のC1-4アルキル基が、モノヒドロキシアシル基としては、例えばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル等のモノヒドロキシーC1-4アルキル基が、ジヒドロキシアシル基としては、例えばジヒドロキシメチル、2,2-ジヒドロキシエチル、ジヒドロキシプロピル等のジヒドロキシーC1-4アルキル基が、カルボキシアシル基としては、例えばカルボキシメチル、2

ーカルボキシエチル等のカルボキシーC1-4アルキル基が、糖残基としてはグルコシル基、マルトシル基、パノシル基などが用いられる。

【0033】これらのシクロデキストリンは1種類でもよく、また、2種類以上混合して使用してもよい。なかでも水に対する溶解度の高いシクロデキストリンが好まれて用いられる。とりわけジヒドロキシプロピル誘導体、およびマルトシル誘導体が好ましく用いられる。シクロデキストリンの使用量は難水溶性薬物に対してモル比で1~5倍モルが好ましい。1.2~2.5倍モルがより好ましく用いられる。本発明の組成物の形態としては一般に、薬物は固体状態の方が安定であり、共存するエチルアルコールおよび水を留去させ粉末とするのが好ましい。留去する方法としては凍結乾燥、あるいは減圧乾燥、時としては常圧での気化が挙げられる。薬物の安定化のためには凍結後乾燥する凍結乾燥あるいは凍結減圧乾燥が適当である。

【0034】本発明で用いられる水溶性有機溶媒としては、例えば注射用投与製剤を目的とした品質のものが使用される。粉末化した組成物中の水溶性有機溶媒の含量は少ないほど好ましいが、本発明の組成物中では完全に留去するのは困難であり、組成物中10%（重量）以下が好ましく、より好ましくは0.1～5%であり、さらにより好ましくは0.5～3%の範囲である。注射用製剤とするためには水溶性有機溶媒としてエチルアルコールが常用されるが、必ずしもエチルアルコールに限定する必要はなく、水に混和する有機性の溶媒で難水溶性薬物を高濃度に溶解できる溶媒であればよい。エチルアルコールの他に、例えば、メチルアルコール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、アセトン等のケトン類、アセトニトリル等のニトリル類、ジメチルスルフォキシド等のスルフォキシド類、ジメチルフォルムアミド等のアミド類等が水溶性有機溶媒として用いられる。これらの溶媒を用いた場合注射用に使用可能な量までに十分に留去すれば注射剤として使用することもできる。さらに、注射用以外の適用であればこれらの溶媒の留去が不十分でも使用が可能である。

【0035】本発明の組成物の製造方法は、難水溶性薬物を水溶性有機溶媒（特にエチルアルコール）に常温付近（10～35℃）で、必要に応じて60℃までに加温して溶解する。使用する溶媒の量は該薬物1gに対して、通常10～80ml、好ましくは20～40mlである。一方、シクロデキストリンを水または緩衝液に溶解する。緩衝液としては、例えばワルポール緩衝液、メンツェル緩衝液などが挙げられる。使用する水または緩衝液の量はシクロデキストリン1gに対して、通常1～50ml、好ましくは5～15mlである。通常、この薬物の水溶性有機溶媒溶液中にシクロデキストリン水溶液を攪拌しながら徐々に添加する。シクロデキストリン水溶液を添加した直後は液全体が白濁することがあるが、シクロデキストリン水溶液を加え続けると澄明な溶液となる。溶液の添加順序を逆にすると澄明な液とならないことがある。得られた溶液を凍結乾燥あるいは減圧乾燥によって粉末とする。

【0036】これらの操作に従って得られた粉末は多くの場合包接体であるか、静電的、疎水的な相互作用もしくは水素結合等によって複合体を形成している。また、粉末は包接体、複合体以外は難水溶性薬物または（および）シクロデキストリンを含有していてもよく、この様な粉末も本発明の組成物である。得られる粉末特性（バイアル瓶への充填性、比容積、静電防止等）の向上のため

溶解性の比較

本発明	42.0mg/ml
従来法	3.7
化合物AとG2βCDの混合粉末	2.3
化合物Aのみ	1.7

めに通常注射剤に用いられる糖類、防腐剤、安定化剤、静電防止剤を添加してもよい。この操作によって得られた粉末は注射剤蒸留水または塩化ナトリウム及び糖類（グルコース、マンニトール、イノシトール等）で調製した等張水溶液に容易に溶解する。溶解後、難水溶性薬物をその対象疾病に対して有効な濃度を、注射用製剤として静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、あるいは腫瘍等の病巣に投与することができる。また、本発明によって得られる粉末は常法に従って注射投与以外の投与剤、例えば、鼻、口腔、直腸、膣等の粘膜投与剤あるいは経皮投与剤、埋め込み剤とすることも可能である。

【0037】本発明の粉末は低毒性で強い薬理作用を示し、哺乳動物（サル、ウシ、イヌ、ヒトなど）の薬剤として有用である。本発明の粉末は、薬物の種類、活性の強さ等により異なるが、通常成人の患者の治療に用いる場合、一日当り本発明の粉末を通常1.0mg～5.0g、好ましくは50mg～2.0gを注射投与する。

【0038】

【実施例】以下に実施例、比較例、実験例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これは本発明を限定するものではない。

比較例1

6-O-（N-クロロアセチルカルバモイル）フマギロール（以下、化合物Aという。）100mgをエチルアルコール4mlに溶解し、この溶液とは別にマルトシル-β-シクロデキストリン（G2βCD）の726mg（化合物A：G2βCD=1：2（モル比））を水15mlに溶解した。エチルアルコール溶液に水溶液を攪拌下添加混合した。得られた溶液を凍結乾燥して粉末とした。粉末100mgに水1mlを加えて本発明の均一溶液を得た。一方、従来法として、G2βCDの726mgを10mlの水に溶解し、これに化合物Aを100mg加え、25℃で攪拌した。4時間後0.22μmのフィルターでろ過した。上記、均一溶液とろ過後の溶液中の化合物AをHPLC（高速液体クロマトグラフィー）法で定量した。さらに、同じモル比での化合物AとG2βCDの25℃における混合粉末、および化合物Aのみの飽和溶解度をHPLC法で測定した。その結果、表1に示す溶解濃度が得られた。従来法の結果は飽和溶解度であるが、本発明の方法では飽和溶解度ではなくより高濃度の溶解度が期待できる。

【0039】

【表1】

【0040】比較例2

化合物Aの100mgをエチルアルコール4mlに溶解した。この溶液とは別に2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(2-HP-βCD)の686mg(化合物A:2-HP-βCD=1:2(モル比))を水15mlに溶解した。エチルアルコール溶液に水溶液を撹拌下添加混合した。得られた溶液を凍結乾燥して粉末とした。粉末70mgに水1mlを加えて本発明の均一溶液を得た。一方、従来方法として、2-HP-βCDの686mgを10mlの水に溶解し、これに化合物Aを100mgを加

え、25℃で撹拌した。4時間後0.22μmのフィルターでろ過した。上記、均一溶液とろ過後の溶液中の化合物AをHPLC法で定量した。さらに、同じモル比での化合物Aと2-HP-βCDの25℃における混合粉末、および化合物Aのみの飽和溶解度をHPLC法で測定した。その結果、表2に示す溶解濃度が得られた。従来法の結果は飽和溶解度であるが、本発明の方法では飽和溶解度ではなくより高濃度の溶解度が期待できる。

【0041】

【表2】

溶解性の比較

本発明	35.2mg/ml
従来法	2.6
化合物Aと2-HP-βCDの混合粉末	2.3
化合物Aのみ	1.7

【0042】実験例1

比較例1および2で得た本発明の粉末と化合物Aのみの安定性を40℃に2週間保存することで比較した。化合物Aの残存量をHPLC法で定量した。結果を表3に示

す。

【0043】

【表3】

安定性

	残存率
化合物AとG2βCDの混合粉末	100.6%
化合物Aと2-HP-βCDの混合粉末	39.0
化合物Aのみ	81.4

上記の結果に示すように薬物とシクロデキストリンの種類の組合せによっては溶解性は向上するが、安定性は向上することも逆に低下することもある。

種々変えて比較例1および2と同様にして凍結乾燥粉末を調製した。得られた粉末の溶解性を測定し、表4に示す。

【0044】実験例2

G2βCDおよび2-HP-βCDと化合物Aの比率を溶解性

30

【0045】

【表4】

混合モル比(化合物A:シクロデキストリン)

	1:1	1:1.5	1:2
化合物AとG2βCD	4.8	22.1	42.0mg/ml
化合物Aと2-HP-βCD	4.0	18.3	35.2

【0046】実験例3

比較例1および2と同様にして種々の混合比での粉末を調製した。このとき、1:1.5モル比では25℃で65時間乾燥し、1:2モル比では25℃で42時間および40℃で72時間乾燥した。それぞれの粉末中のエチルエチルアルコール含量

アルコール含量をGLC(ガスクロマトグラフィー)法で測定した。結果を表5に示す。

【0047】

【表5】

混合モル比(化合物A:シクロデキストリン)

	1:1.5 (25℃)	1:2 (25℃)	1:2 (40℃)
化合物AとG2βCD	1.3%	1.4%	1.5%
化合物Aと2-HP-βCD	0.6%	0.7%	—

【0048】実験例4

難水溶性薬物としてジアゼパム、クロフィブレートを選定し、G2βCDを用いて比較例1と同様にして複合体

を作製し、薬物のみの場合と溶解度について比較した。

【0049】

【表6】

50

溶解度

	G ₂ βCDとの混合モル比 (薬物: G ₂ βCD)	溶解度	
		複合体	薬物のみ
ジアゼパム	1:10	> 4.0mg/ml	47 μg/ml
クロフィブレート	1:10	> 4.3	36

【0050】実施例1

化合物Aの100mgをエチルアルコール4mlに溶解し、この溶液とは別にβ-シクロデキストリン(βCD)の200mgを水15mlに溶解した。エチルアルコール溶液に水溶液を撹拌下添加混合した。得られた溶液を凍結乾燥して所望の粉末とした。

【0051】実施例2

化合物Aの100mgをエチルアルコール4mlに溶解し、この溶液とは別にマルトシル-β-シクロデキストリン(G₂βCD)の726mgを水15mlに溶解した。エチルアルコール溶液に水溶液を撹拌下添加混合して所望の組成物を得た。

【0052】実施例3

化合物Aの100mgをエチルアルコール4mlに溶解し、この溶液とは別にジヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(DHP-βCD)の500mgを水15mlに溶解した。エチルアルコール溶液に水溶液を撹拌下添加混合した。得られた溶液を凍結乾燥して所望の粉末とした。

【0053】実施例4

セフォチアムヘキセチル100mgをエチルアルコール4mlに溶解し、この溶液とは別にα-シクロデキストリン(αCD)の200mgを水15mlに溶解した。エチルアルコール溶液に水溶液を撹拌下添加混合した。得られた溶液を凍結乾燥して所望の粉末とした。

30

【0054】実施例5

化合物Aの100mgをアセトン4mlに溶解し、この溶液とは別にマルトシル-β-シクロデキストリン(G₂βCD)の726mgを水15mlに溶解した。アセトン溶液に水溶液を撹拌下添加混合した後、凍結乾燥し所望の粉末を得た。

【0055】実施例6

化合物Aの100mgをアセトニトリル4mlに溶解し、この溶液とは別にマルトシル-β-シクロデキストリン(G₂βCD)の726mgを水15mlに溶解した。アセトニトリル溶液に水溶液を撹拌下添加混合した後、凍結乾燥し所望の粉末を得た。

【0056】実施例7

化合物Aの100mgをイソプロピルアルコール4mlに溶解し、この溶液とは別にマルトシル-β-シクロデキストリン(G₂βCD)の726mgを水15mlに溶解した。イソプロピルアルコール溶液に水溶液を撹拌下添加混合した後、凍結乾燥し所望の粉末を得た。

【0057】実施例8

化合物Aの100mgをエチルアルコール4mlに溶解し、この溶液とは別にグルコシル-β-シクロデキストリン(G₁βCD)の645mgを水15mlに溶解した。エチルアルコール溶液に水溶液を撹拌下添加混合して所望の組成物を得た。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵A61K 31/38
45/08

識別記号

AAE

AAH

ABE

ADN

ADU

ADZ

庁内整理番号

7252-4C

8415-4C

G 7329-4C

FI

技術表示箇所

47/10